UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-OUEST

20

Année 1971 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Claude, Paule, Marie-France FEBVRE-ROSSO

Née le 3 Janvier 1945 à Nice

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 1971

THÉRAPEUTIQUE IMMUNODÉPRESSIVE ET SCLÉROSE EN PLAQUES

Président de Thèse : Monsieur Maurice GOULON (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne

PARIS 6e

1971

UNIVERSITE RENE DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE PARIS-OUEST

-:-

Année 1971 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Claude, Paule, Marie-France FEBVRE-ROSSO

Née le 3 janvier 1945 à Nice

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

-:-

Présentée et soutenue publiquement le

-:-

THERAPEUTIQUE IMMUNODEPRESSIVE ET SCLEROSE EN PLAQUES

-:-

Président de Thèse : Monsieur Maurice GOULON (Professeur)

-:-

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir Delavigne
PARIS - 6ème
1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mon mari

A mon père

A ma mère

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur Maurice GOULON

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux

Qui a bien voulu nous faire
l'honneur de présider cette
thèse

En témoignage de notre respectueuse
reconnaissance

A Monsieur le Professeur Agrégé Serge BRION

Qui nous a guidée dans la réalisation
de ce travail

Nous l'assurons de notre respectueuse
gratitude

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550028_0003

A nos Maîtres d'Externat

Monsieur le Professeur MAZARS

Monsieur le Professeur BOURDIAL

Monsieur le Professeur Agrégé BRION

Monsieur le Professeur Agrégé CAMBIER

Monsieur le Professeur Agrégé RONDOT

Monsieur le Professeur LAPRESLE

THERAPEUTIQUE IMMUNODEPRESSIVE

ET SCLEROSE EN PLAQUES

-:-

P L A N

INTRODUCTION

DIFFERENTES DONNEES ETIOPATHOGENIQUES DE LA SCLEROSE EN PLAQUES

I - Généralités

II - Evolution des différentes données étiopathogéniques

A. Rôle d'une intoxication exogène

B. Perturbations des métabolismes endogènes

1. lipidique

2. glucidique

C. Avitaminoses

1. B

2. PP B_1

3. C

D. Les trois théories retenues comme base de discussion

1. théories vasculaires

a) théorie de la thrombose veineuse

b) troubles de la perméabilité vasculaire

2. théories infectieuses

a) microbienne

b) virale

3. théories neuro-allergiques. Pathogénie auto immune de la sclérose en plaques

a) données cliniques et anatomopathologiques
b) données immunologiques
c) données expérimentales : sclérose en plaques et encéphalite allergique expérimentale
d) conclusions et déductions thérapeutiques

ESSAI D'UN TRAITEMENT IMMUNO DEPRESSEUR DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES

I - Protocole d'étude
II - Observations
III - Analyse des résultats

A. Résultats de cet essai thérapeutique
1. résultats globaux
2. comparaison avec les résultats obtenus après corticoïdes ou ACTH chez les mêmes malades
3. résultats en fonction
- des gammaglobulines
- de l'évolutivité de la maladie

B. Comparaison avec les données de la littérature
1. sclérose en plaques traitée
a) par les immuno dépresseurs
b) par les corticoïdes
c) par l'ACTH
2. sclérose en plaques non traitée : évolution spontanée

CONCLUSIONS

INTRODUCTION

-:-

Depuis de nombreuses années les thérapeutiques les plus diverses ont été utilisées dans la sclérose en plaques. On ignore encore la cause réelle de cette affection caractérisée anatomiquement par une destruction de la myéline précédant la prolifération gliale.

Au problème de son étiologie proprement dite, s'est substitué celui de son mécanisme, et la sclérose multiloculaire apparaît actuellement de plus en plus comme une maladie auto-immune. C'est sur cette pathogénie auto-immune que se basent les tentatives thérapeutiques les plus récentes par les agents immuno-dépresseurs, dont l'action dans un bon nombre de cas, semble pouvoir enrayer le processus de l'affection.

Nous exposerons dans la première partie l'évolution des différentes hypothèses pathogéniques de la maladie, et dans la deuxième partie, nous étudierons l'effet d'un traitement immuno-dépresseur (Endoxan-Chloraminophène) chez 22 malades atteints de sclérose en plaques.

DIFFERENTES DONNEES ETIOPATHOGENIQUES DE LA SCLEROSE EN PLAQUES

-:-

I - GENERALITES

Multiples sont les facteurs qui ont été proposés à l'origine de la sclérose en plaques. Nous ne ferons que citer les facteurs généraux autrefois incriminés : traumatismes les plus divers physiques ou psychiques, infections ... et qui ne sauraient avoir un rôle déclenchant sur la maladie. De même la grossesse et l'accouchement ne peuvent avoir qu'un rôle précipitant ou aggravant sur l'affection.

II - EVOLUTION DES DIFFERENTES DONNEES ETIOPATHOGENIQUES

Le fait pathologique primitif dans la sclérose en plaques est la démyélinisation. Pour expliquer ce processus initial, diverses hypothèses ont été émises et ont été la raison ou la justification d'un nouvel essai thérapeutique.
Quelles étaient ces hypothèses ?

A - Rôle d'une intoxication exogène

Le rôle d'une intoxication exogène a été évoqué (oxyde de carbone, plomb, notamment). Mais les recherches expérimentales : (FERRARO, JERVIS et HURST chez le Singe ; JEDLOWSKI, DECHAUME et CHAMBON chez le Chien ; LUMSDEN chez le Rat) prouvèrent que les lésions provoquées par ces toxiques, relevaient d'un mécanisme anoxique et ne pouvaient se superposer au pro-

cessus de la sclérose en plaques.

B - Perturbations des métabolismes endogènes

1) Lipidique

Hypothèse d'un ferment myélolytique (MARBOURG 1906) apporté dans les centres nerveux par la circulation générale et diffusant dans le parenchyme pour y provoquer les lésions spécifiques. Rappelons aussi les recherches de WEIL (1932) sur les lipases sériques. D'où les diverses thérapeutiques abandonnées aujourd'hui ; la lecithine, l'osmium, le régime sans graisse.

2) Glucidique

- Défaut de décarboxylation de l'acide pyruvique, d'où le traitement préconisé par LEHOCZKY (1943) par l'aneurine et l'acide triphosphorique pour permettre la réalisation d'un cycle de Krebs normal

- ou celui proposé par LOWRY (1954) par un extrait pancréatique désinsuline susceptible de normaliser le métabolisme des glucides ; ou encore par certains sulfamides hypoglycémiants. Si quelques résultats avaient été notés, ils n'ont pas été retrouvés par la suite.

C - Avitaminoses

Le rôle de diverses avitaminoses avait aussi retenu l'attention, d'où les différents traitements visant à corriger le déficit supposé.

1. vitaminothérapie B_{12} : en raison de l'analogie symptomatique de certaines formes de sclérose en plaques avec le syndrome neuro-anémique. Des résultats favorables ont été observés, mais surtout en ce qui concerne les troubles subjectifs de la maladie.

2. vitaminothérapie PP, B_1 seules ou en association avec d'autres vitamines.

3. vitaminothérapie C en association avec la ferriscorbone magnésienne du fait du rôle possible d'une avitaminose C soutenu par MARIESCO.

D - Mais de toutes les théories proposées, trois groupes ont été retenus comme base de discussion. Ce sont :

- les théories vasculaires
- les théories infectieuses
- les théories neuro-allergiques

1. Les théories vasculaires

a) théorie de la thrombose veineuse

Dès 1882 RIBBERT ayant noté l'existence de veines thrombosées au centre de certains foyers de sclérose en plaques, soutint le rôle déterminant des thromboses veineuses dans leur constitution. C'est en 1931 que cette hypothèse fut reprise par PUTNAM et son école. Ces auteurs provoquèrent chez le Chien des thromboses veineuses par l'administration de toxines tétaniques, ou déterminèrent de petites embolies par l'injection intracarotidienne d'huile de foie de morue. Ils remarquèrent que les lésions ainsi provoquées étaient une destruction de la myéline sans altération importante des cylindraxes. Ces lésions à un stade plus avancé se présentaient comme une cicatrice gliale et ressemblaient fortement aux plaques de sclérose. Puis PUTNAM injecta de l'huile de foie de morue non plus dans la carotide, mais dans un segment du sinus longitudinal supérieur, entre deux ligatures la substance huileuse gagnant ainsi à contre courant les veines afférentes. Là encore, les lésions observées à un stade avancé, ressemblaient à celles de la sclérose en plaques.

Des résultats identiques ont été obtenus en 1938 par HOEFER, PUTNAM et GRAY par injection de substances coagulantes.

PUTNAM identifia ces lésions expérimentales avec celles observées au sein des foyers de sclérose en plaques (affections pour lui indissociables). La thrombose veineuse jouait donc pour lui un rôle déterminant dans la constitution des plaques de sclérose. Or si des thromboses veineuses peuvent s'observer dans la sclérose multiloculaire et dans l'encéphalite péri-veineuse, elles sont tardives et inconstantes ; elles ne semblent pas pouvoir être la cause de la démyélinisation. Les études de DOW et BERGLUND (1942) confirmèrent que les thromboses manifestes sont rares et s'observent dans les plaques anciennes. Ils concluent que dans la grande majorité des cas, les foyers centrés par une veine sont "enfilés sur celle-ci comme des perles sur un collier."

Cette hypothèse de la thrombose veineuse n'est plus admise actuellement, mais on comprend qu'elle ait suscité un nouveau traitement : les anti-coagulants. Ceux-ci se sont avérés inefficaces et, de plus constituaient une thérapeutique dangereuse.

b) troubles de la perméabilité vasculaire

On a également voulu voir à l'origine des plaques de sclérose des troubles de la perméabilité vasculaire.

- ROSSLE (1943) pensait que l'étape initiale du processus était l'oedème péri-vasculaire, la démyélinisation prenant naissance à partir de celui-ci.

- D'autres auteurs confirmèrent l'existence d'un trouble de la perméabilité vasculaire à l'aide de colorants (BROMAN 1949), d'acide para-amino-salicylique (SCHRADER et WEISE 1951).

Plus récemment GONSETTE, BALISAUX et DELMOTTE ayant démontré l'existence d'altérations de la perméabilité des vaisseaux cérébraux au niveau des foyers de démyélinisation chez des sclérosés en plaques, étudient chez l'animal les lésions consécutives à une lésion de la barrière hémato-encéphalique surtout en ce qui concerne la myéline. Les foyers de démyélinisation ainsi obtenus, sont de topographie péri-vasculaire, à limites nettes et ne sont pas sans évoquer les lésions observées dans certaines affections démyélinisantes chez l'homme. Ces auteurs émettent ainsi l'hypothèse que les troubles de la barrière hémato-encéphalique non seulement sont concomitants aux lésions de démyélinisation, mais vraisemblablement les précèdent.

En fait, il ne semble pas s'agir là, du phénomène fondamental et premier ; il est probable que ces phénomènes entrent dans le cadre d'un processus plus général.

2. Théories infectieuses

Les recherches peuvent être rangées sous deux rubriques; mais aucune n'a permis de déceler un agent causal éventuel.

a - théorie microbienne

Divers spirochètes ont été incriminés : description du "spherula insularis" par Miss CHEVASSUT ; d'un spirochète argentophile par KUHN et STEINERT, le tréponème de la syphilis a été également considéré à un moment comme l'agent causal de la sclérose en plaques, d'où le traitement proposé par la pénicilline, mais elle est inefficace ; inefficaces aussi sont les arsenicaux, qui de plus peuvent être dangereux chez de tels malades.

Le bacille tuberculeux a été soupçonné d'être responsable de la maladie. Cette hypothèse fut à l'origine de l'essai

du traitement par l'isoniazide qui a fait preuve de son inefficacité. La sclérose en plaques n'a aucun rapport ni avec le bacille de Koch, ni avec le tréponème de la syphilis (F.LHERMITTE).

Citons enfin les hypothèses de l'origine streptococcique ou encore rickettsienne de la maladie (LEGAC), et les tentatives thérapeutiques par des antibiotiques à large spectre, également inefficaces.

b - théorie virale

Hypothèse soutenue dès 1924 par G. GUILLAIN, puis par Ch. FOIX en 1927, en 1928 par PETTE, en 1941 par SCHALTENBRAND, en 1946 par MARGULIS, SOLOVIEV et CHOUBLADZE, les travaux de ces derniers ayant été à l'origine d'un vaccin dont l'efficacité n'a pas été démontrée.

Le rôle possible d'un "slow virus" ou virus à incubation lente a été soulevé à partir d'analogies avec certaines maladies humaines ou animales (Kuru, Scrapie, Visna).

Dans cette théorie virale il reste une grande part d'hypothèses puisqu'on n'a pas isolé le virus, ni même fait preuve de son intervention.

3. théories neuro-allergiques : pathogénie auto-immune de la sclérose en plaques

L'hypothèse de la nature auto-immune de la sclérose en plaques repose sur différentes données.

a) données cliniques et anatomo-pathologiques

Ce sont :

- Les analogies avec les complications neurologiques sur-

venant après la vaccination antirabique. C'est REMLINGER en 1920 qui le premier incrimina à l'origine de ces accidents non pas le virus rabique lui-même mais la substance qui lui sert de support. Cette hypothèse se précisa plus tard : les complications neurologiques sont en rapport avec la sensibilisation de l'organisme par le tissu nerveux injecté.

- Les constatations anatomiques de plusieurs auteurs : LEJONNE et Jean LHERMITTE puis Van BOGAERT signalant le caractère inflammatoire de certaines scléroses en plaques et l'existence d'infiltrats lymphoplasmocytaires à distance des foyers de myélinonécrose. Certaines plaques présentaient des aspects de transition avec l'encéphalite aiguë disséminée.

b) données immunologiques

- La présence d'anticorps cérébraux a été démontrée dans la sclérose en plaques, mais cet argument n'a pas une valeur formelle car on peut retrouver des anticorps cérébraux lors de destructions importantes du tissu nerveux qu'elle qu'en soit l'origine.

- L'augmentation des gamma globulines dans le liquide céphalo-rachidien mise en évidence par KABAT en 1950. Mais là encore cette anomalie n'est ni constante ni spécifique.

c) données expérimentales : sclérose en plaques et encéphalite allergique expérimentale

- En 1934 RIVERS et SCHWENTKER montrèrent que l'injection répétée d'extrait alcoolo-éthéré de tissu cérébral de Lapin, pouvait provoquer chez le Singe une encéphalomyélite aiguë mortelle. Les lésions histologiques se présentaient comme des foyers de démyélinisation disséminés dans tout le névraxe.

- En 1940 FERRARO et JERVIS reproduisirent cette expérience avec succès. Mais il fallait de nombreuses injections et les délais d'apparition étaient longs.

- C'est en 1947 que simultanément KABAT, WOLF et BEZER et Melle MORGAN réussirent à provoquer chez plus de 60 % des Singes traités une encéphalomyélite survenant dans un délai de un mois environ et à la suite de trois injections d'extrait cérébral seulement. Ces progrès étaient en rapport avec une modification de la technique, consistant à l'incorporation du tissu nerveux dans une émulsion contenant des bacilles de Koch tués, substances adjuvantes, capables d'activer la formation d'anticorps dans l'organisme. Cette encéphalomyélite allergique disséminée expérimentale a fait l'objet de nombreux travaux. En 1950 HALPERN, BERTRAND et LHERMITTE précisèrent que c'est chez le Chien que les lésions revêtent, au niveau de la moelle, des aspects très comparables à ceux de la sclérose en plaques humaine.

Mais on se heurtait au fait que le sérum de ces animaux était incapable de provoquer une encéphalomyélite. C'est PATERSON qui prouva que l'encéphalite allergique expérimentale pouvait être transmise passivement à des animaux normaux par injection de lymphocytes d'animaux malades. Ainsi fut apportée la preuve de la nature immunologique de l'affection (immunité cellulaire).

Il existe une analogie certaine sur le plan anatomopathologique entre cette affection et la sclérose en plaques, mais on ne peut affirmer leur identité pathogénique. Devant l'impossibilité d'apporter une preuve formelle in vivo de la nature immunologique de la sclérose en plaques, il a été tenté d'en trouver une dans une étude in vitro. Celle-ci a été réa-

lisée en France par P.BAKOUCHE. Le lymphocyte est l'élément essentiel intervenant dans les processus immunologiques ; il est capable de détruire les cellules contre lesquelles il a été immunisé ; et si la sclérose en plaques relevait d'un mécanisme d'auto-immunisation contre le tissu nerveux, les lymphocytes de ces malades pourraient donc agresser et détruire les cellules nerveuses mises en leur présence. C'est ce phénomène que P. BAKOUCHE a démontré dans sa thèse (Paris 1968 : neurotoxicité des lymphocytes de la sclérose en plaques - Etude en culture de tissu). Cet auteur a étudié le comportement des lymphocytes de sujets atteints de sclérose en plaques vis-à-vis de cellules nerveuses de Rats nouveau-nés et l'a comparé à celui de lymphocytes de sujets normaux et de sujets atteints d'affections neurologiques autres que la sclérose en plaques (affections dégénératives, vasculaires, tumorales ..). L'étude des résultats conduit aux constatations suivantes :

- Les lymphocytes de sujets normaux ou ceux provenant de malades atteints d'affections neurologiques autres que la sclérose en plaques, ne montrent aucune agressivité vis-à-vis des cellules nerveuses en culture et n'engendrent aucune lésion cyto-toxique : absence d'attraction lymphocytaire autour des cellules nerveuses, absence de vacuolisation des cellules nerveuses.

- Par contre le comportement des lymphocytes de sclérosés en plaques est différent notamment en période évolutive. Les lymphocytes prélevés chez de tels malades montrent une affinité particulière pour les cellules nerveuses se traduisant par une attraction lymphocytaire à leur niveau , suivie d'une vacuolisation du cytoplasme et d'une destruction des cellules neuroniques et gliales. Cet effet cytotoxique contraste avec l'inocuité quasi absolue des mêmes lymphocytes vis-à-vis des fibroblastes

dérivés du tissu conjonctif.

- Si les lymphocytes sont prélevés soit en période de rémission, soit chez des malades bénéficiant d'un traitement immuno-dépresseur, ces phénomènes sont atténués ou absents.

d) Conclusions et déductions thérapeutiques

Si l'on reprend ces différentes données, on peut voir que la sclérose en plaques répond à un certain nombre de critères définissant une maladie auto-immune, ces critères étant bien sûr de valeur inégale.

- présence d'anticorps dans le sérum, mais nous avons vu qu'elle n'est pas spécifique
- augmentation des gammaglobulines dans le liquide céphalo rachidien, mais elle est inconstante et non spécifique
- infiltration lymphoplasmocytaire au niveau des plaques
- ressemblance clinique et histologique avec l'encéphalite vaccinale et l'encéphalite allergique expérimentale qui peut être transmise passivement par l'injection de lymphocytes d'animaux malades à des animaux sains
- agressivité des lymphocytes des sujets atteints de sclérose en plaques vis-à-vis des cellules nerveuses cultivées in vitro.

Ainsi la sclérose en plaques apparaît-elle actuellement de plus en plus comme de nature immunologique. Mais comment est déclenché le processus auto-immun, quel est l'antigène responsable ? Nous l'ignorons encore.

Cette théorie auto-immune de la sclérose en plaques trouve son intérêt dans la possibilité d'un traitement qui freinerait le processus d'auto-entretien de la maladie.

Ce traitement immuno-dépresseur comprend les stéroïdes cortico surrénaux dont l'action est loin de porter forcément et uniquement sur la réactivité immunologique, mais surtout les agents immuno-dépresseurs proprement dits ou antimitotiques. Ces derniers ont, dans un bon nombre de cas, un effet favorable sur l'évolution de la maladie, c'est ce que nous allons tenter de mettre en évidence.

-:-

ESSAI D'UN TRAITEMENT IMMUNO-DEPRESSEUR DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES

-:-

I - PROTOCOLE D'ETUDE

Nous avons étudié l'effet d'un traitement immuno-dépresseur chez 22 malades atteints de sclérose en plaques, hospitalisés dans le service du Professeur BRION au centre hospitalier de Versailles. Parmi ces 22 malades il y avait 16 femmes âgées de 23 à 58 ans et 6 hommes âgés de 23 à 43 ans. Certains d'entre eux avaient déjà été hospitalisés dans d'autres services et avaient parfois déjà reçu un ou plusieurs types de traitement : vitaminothérapie B, ACTH, ou corticoïdes.

Deux médicaments immuno-dépresseurs ont été utilisés :

- Le cyclophosphamide ou ENDOXAN dans le but de stopper une poussée en cours.
- Le chlorambucil ou CHLORAMINOPHENE comme traitement relais.

Ces deux produits font partie du groupe des agents dits alkylants et ont une action essentiellement lympholytique. Ils sont relativement faciles à manier et parmi les moins toxiques, du moins aux doses utilisées.

- L'ENDOXAN a été utilisé en perfusions intra-veineuse (à un cas près où il a été administré par voie intra musculaire) à la dose moyenne de 200 mg par perfusion (mais parfois 300 mg), à raison d'une perfusion tous les deux jours (sauf

incident), jusqu'à une dose totale variable selon les cas et la tolérance, mais en moyenne de 3 g (2,2 g à 3,6 g). La surveillance du traitement a été stricte. Sur le plan hématologique d'une part : numération formule sanguine tous les deux jours ; d'autre part ont été également surveillés : l'état digestif, les phanères (cheveux tout particulièrement) et le cycle menstruel chez la femme.

Il n'a pas été rencontré de problème majeur, sauf dans un cas, où il y eut intolérance et où le traitement a dû être définitivement stoppé. Dans certains cas, le traitement a dû être arrêté transitoirement du fait d'une leucopénie mais dans un seul cas, celle-ci a nécessité une thérapeutique correctrice.

Après la cure d'ENDOXAN le relais a généralement été pris par le CHLORAMINOPHENE à la dose moyenne de 3 comprimés à 2 mg par jour. Là encore la numération formule sanguine a été régulièrement contrôlée (tous les 15 jours ou tous les mois). Dans certains cas aussi, le traitement a été arrêté transitoirement du fait d'une baisse des globules blancs, mais généralement, il a pu être repris un mois après sans inconvénient.

Nous exposerons cette étude sous forme de tableaux, en y exposant le cas des différents malades : l'ancienneté de la maladie, son mode évolutif, et les éventuels traitements qu'ils ont pu avoir ; puis le traitement immuno-dépresseur lui-même : ENDOXAN et CHLORAMINOPHENE, les doses données, la tolérance de ces produits, les éventuels incidents ou accidents survenus en cours de traitement (en ce qui concerne la tolérance hématologique, les chiffres donnés de globules sont les chiffres les plus bas notés en cours de traitement et, sauf indication contraire, le traitement n'a pas été arrêté). Et enfin, leur ac-

tion, en précisant sa rapidité. Dans la dernière partie de ces tableaux nous exprimerons les résultats sous la forme d'une cotation. Ainsi :

- les cas où l'amélioration est importante, indiscutable, seront cotés ++
- les cas où l'amélioration est certaine, mais où la régression n'est pas encore suffisante, pas encore complète, seront cotés +
- les cas où le malade se déclare amélioré, mais où l'amélioration n'est que partielle seront cotés ±
- les cas où le traitement n'a pas modifié l'état du malade seront bien sûr cotés -

Nous noterons enfin le recul que l'on a pour ces différents malades afin de juger de la stabilité de l'amélioration apportée par ce traitement.

II - OBSERVATIONS

Obs. Sexe Age	Ancienneté de la maladie	Mode Evolutif - Traitements antérieurs	IMMUNO-DEPRESSEURS						Résultats	
			doses IV	ENDOXAN Tolérance hématologique	ENDOXAN Incidents digestive	ENDOXAN Accidents autres	Action	Chloramino-phène	Effets	Recul
F 1 43ans	11 ans	Evolution par poussées rapprochées et de moins en moins régressives - 1ère poussée sept.1960: paresthésies troubles de la sensibilité profonde du membre inférieur droit et secondairement syndrome pyramidal du membre inférieur droit (régressif spontanément). Traitée par Decadron 6 c: régression en 4 à 5 jours (arrêt progressif) - 2e poussée mai 1961 : paresthésies, abolition du diapason. Hospitalisation pour une cure de Cortancyl(120mg) Après 15 jours à cette dose : sédation de la poussée (arrêt progressif) - 3e poussée décembre 1963:paresthésies intenses - Traitement par vitamines B_1 B_{12} IM et Nevriton 6 c puis Cortancyl 40 mg (+2 AC TH 25)- Régression en un mois environ (arrêt progressif) - 4e poussée avril 1964: de nouveau paresthésies intenses. Traitement par la vitamine B1- sédation incomplète - 5e poussée mai 1969 : paresthésies, syndrome vestibulaire, diplopie. Hospitalisation pour traitement immuno-dépresseur. Contrôle LCR | Proteinorachie 0,32 g | Lymphocytes 5 | Benjoin colloïdal normal	3,5g	Leucopénie transitoire 3000	-	Aménorrhée	En 10j très nette amélioration quasi guérison clinique en 3à4 s.	3 c arrêt transitoire de 1mois (Leucopénie 3500)	++	18 mois

Obs. Sexe Age	Ancienneté de la maladie	Mode Evolutif - Traitements antérieurs	IMMUNO-DEPRESSEURS						Résultats	
			ENDOXAN					Chloraminophène	Efets	Recul
			doses IV	Tolérance hémato-lo.	Incidents digest.	Accidents autres	Action			
M / 2 \ 33 ans	11 ans	Evolution vers la chronicité - lère poussée juin 1960: hémiparésie gauche et syndrome vestibulaire régressifs en 2 mois. - juillet 1961: atteinte pyramidale des 4 membres, petit syndrome cérébelleux bilatéral plus net à gauche, abolition du voile et du nauséeux, discret nystagmus. Hospitalisation. Contrôle LCR : - Proteinorachie 0,52 g - Lymphocytes 37 - Benjoin colloïdal un peu étalé Cure de Cortancyl (40mg): amélioration des syndromes pyramidal et cérébelleux. Régression incomplète en 1 mois (arrêt progressif) - septembre 1964: syndrome pyramidal droit, syndrome cérébelleux bilatéral plus net à gauche, abolition du voile, troubles sphinctériens. Réhospitalisation et nouvelle cure de Cortancyl (40mg): régression incomplète en 10j. - février 1969 : V sensitif droit régressif sous cortancyl, puis paraparésie des membres inférieurs, troubles de la sensibilité profonde, hypoesthésie superficielle gauche, déficit distal du membre supérieur droit, NORB droite, nystagmus. Nouvelle hospitalisation, nouvelle cure de Cortancyl (40mg): régression incomplète (+troubles digestifs)	2,6g	-	-	-	Amélioration avec nets progrès moteurs disparition du syndrome vestibulaire autres troubles atténués (en 3 semaines)	3 c bien toléré	+	18 mois

(Suite Observation 2)

Obs. Sexe Age	Ancienneté de la maladie	Mode Evolutif - Traitements antérieurs	IMMUNO-DEPRESSEURS						Résultats	
			ENDOXAN					Chloramino-phène		
			doses IV	Tolérance hémato-tol.	Incidents digest.	Accidents autres	Action		Effets	Refcul
		- juin 1969 - rechute sous Cortancyl: syndromes pyramidal, vestibulaire; troubles sphinctériens et oculaires. Réhospitalisation pour un traitement immuno-dépresseur. Contrôle LCR | protéinorachie 0,42g | lymphocytes 6								

Obs. Sexe Age	Ancienneté de la maladie	Mode Evolutif - Traitements antérieurs	IMMUNO-DEPRESSEURS						Résultats	
			ENDOXAN					Chloraminophène	Effets	Recul
			doses IV	Tolérance hémato-tol.	Incidents digestive	Accidents autres	Action			
3 F 58 ans	9 ans	Evolution chronique - lère poussée: juillet-octobre 1962 ayant débuté par des troubles de la marche, des paresthésies et secondairement une gène du membre supérieur droit. S'y associent un état d'anxiété et une tendance dépressive. A l'examen: syndrome pyramidal nettement prédominant à droite, abolition du voile, nauséeux très faible. Contrôle LCR | Proteinorachie 0,35 g Lymphocytes 6 Benjoin colloïdal normal Cure de Cortancyl (40mg) régression lente (5 à 6 mois) et incomplète (arrêt progressif) - juin 1963 : troubles de l'équilibre troubles oculaires, paresthésies, névralgie C8 droite, troubles stéréognomiques du membre supérieur droit, voile et nauséeux très faibles. Nouvelle cure de Cortancyl (40 mg): amélioration progressive (2 mois) mais incomplète. - septembre 1963: mêmes troubles accentués corticothérapie intensive 150 mg de Cortancyl. Amélioration neurologique mais syndrome cushingoïde, pseudomyopathie de la ceinture pelvienne, diabète cortisonique ayant nécessité un régime et un traitement	3g	← Leucopénie 3500 arrêt transitoire	- - - -	→ Infection urinaire traitée par Keplin	pas d'amélioration notable	3 c bien toléré	-	5 mois

(Suite Observation 3)

Obs. Sexe Age	Ancienneté de la maladie	Mode Evolutif - Traitements antérieurs	IMMUNO-DEPRESSEURS						Résultats	
			ENDOXAN					Chloramino-phène		
			doses IV	Tolérance hémato-tol.	Incidents digestive	Accidents autres	Action		Effets	Recul
		par le Glucidoral 2 c - Arrêt progressif. Régression partielle des troubles en 1 à 2 mois. - juillet 1966 rechute : Cure de Celestere puis de Mediol : amélioration partielle. - nouvelles recrudescences en janvier 1967 et janvier 1968 : cures de Mediol. - février 1969 : cure d'ACTH sans effet. - février 1970: essai d'Imuran très bref car granulopénie, infection urinaire. - juin 1970 - rechute ++ Contrôle LCR { Proteinorachie 0,38g Lymphocytes 1 γ globulines 28 % Cure d'Endoxan.								

Obs. Sexe Age	Ancienneté de la maladie	Mode Evolutif - Traitements antérieurs	IMMUNO-DEPRESSEURS						Résultats	
			ENDOXAN					Chloramino-phène	Effets	Recul
			doses IV	Tolérance hémato-tol.	Incidents digest.	Accidents autres	Action			
F 4 45 ans	6 ans	Evolution vers la chronicité -1ère poussée en 1965: hyposthésie de l'hémicorps droit spontanément régressive. - août 1966: monoplégie crurale droite (à la PL réaction méningée?). Cure de Cortancyl(30mg) amélioration mais 15 jours plus tard apparition de troubles génito sphinctériens s'aggravant progressivement - décembre 1966: syndrome pyramidal bilatéral plus net à droite, paresthésies, hyposthénie des membres inférieurs plus nette à droite,NORB gauche.Traitement par Dectancyl 3 c: amélioration lente(5 mois) et incomplète(laissée sous dectancyl 1 c). - décembre 1967 rechute : paresthésies, dérobement des membres inférieurs ⟶ Dectancyl 3 c - amélioration incomplète en 1 mois (laissée sous dectancyl 1 c). - septembre 1968 : recrudescence des symptômes: Dectancyl 3 c. Régression incomplète en un mois. - décembre 1969: rétention d'urines, syndrome pyramidal plus net à droite. Le dectancyl n'est plus efficace ⟶ Hospitalisation en avril-mai 1970 pour un traitement immuno-dépresseur.	3,1g	Leucopénie transitoire 3600 3700	-	-	nette régression du syndrome pyramidal en un mois régression très importante des troubles sphinctériens en 2 mois	3c 2c 1c puis arrêt de 1 mois (hypoplaquettose: 68000 et défaut de rétraction du caillot) Repris à 1/2c ap. normalisation examens	+	7 mois

Obs. Sexe Age	Ancienneté de la maladie	Mode Evolutif - Traitements antérieurs	IMMUNO-DEPRESSEURS					Chloraminophène	Résultats	
			ENDOXAN							
			doses IV	Tolérance hémato-tol.	Incidents digestive	Accidents autres	Action		Effets	Recul
F 5 45 ans	12 ans	- Evolution progressive vers l'aggravation depuis 1959: cécité gauche transitoire puis installation de troubles de la marche, de paresthésies (+ état dégressif) - nette accentuation en février 1968 syndrome pyramidal des membres inférieurs plus net à droite, troubles de la sensibilité profonde aux membres inférieurs, abolition du stylo radial droit, troubles de la coordination légers aux membres supérieurs importants et bilatéraux aux membres inférieurs au FO : NORB. Hospitalisation: LCR normal; cure de Célestone (1oc).Pas d'amélioration,de plus apparition de troubles sphinctériens → Essai du chloraminophène (6 c - 1c bien toléré (en dehors d'une aménorrhée). Légère amélioration sur le plan moteur et cérébelleux. - mai 1969 : rechute : syndromes pyramidal et cérébelleux, paresthésies, troubles sphinctériens, nystagmus. Nouvelle hospitalisation pour une cure d'Endoxan.	2,2g	Leucopénie trans. 3300		début alopénie	pas de modification notable stationnaire sans plus	3 - 4c bien toléré	-	19 mois

Obs. Sexe Age	Ancienneté de la maladie	Mode Evolutif - Traitements antérieurs	IMMUNO-DEPRESSEURS						Résultats	
			ENDOXAN					Chloraminophène	Effets	Recul
			doses IV	Tolérance hémato1.	Incidents digestive	Accidents autres	Action			
M / 6 \ 43 ans	5ans	Evolution vers la chronicité - lère poussée 1965: troubles de la marche, paresthésies des membres supérieurs remontant jusqu'à D10. L'hypothèse d'une compression médullaire est éliminée par les examens complémentaires. Le LCR montre : Proteinorachie 0,35 g Lymphocytes 8 Le séro-diagnostic de Rickettsuse étant positif, le malade avait été traité par la terramycine. Régression en ? - mars 1969: syndrome vestibulaire, hypoesthésie superficielle de la main et de l'avant-bras gauches et de la région latéro cervicale gauche. - Hospitalisation Contrôle LCR : Proteinorachie 0,42 g γ globulines 12 % Lymphocytes 7 - Cure de Cortancyl (60mg): d'abord accentuation des troubles et apparition d'une diplopie, puis régression complète des troubles visuels, incomplète des troubles sensitifs en 1m. Arrêt progressif du Cortancyl puis Vitanévril 6 c. - 8 jours après sa sortie : rechute: douleurs profondes de l'hémicorps gauche, troubles de l'équilibre, diplopie.	3,6g	- Leucopénie 2800 ↓ arrêt + phytopha.	- vomissements au début de la cure	-	en 4 à 5j nette régression des troubles sensitifs disparition du déficit moteur régression importante des troubles sensitifs qui persistent atténués (15jà3s.)	3 c bien toléré	+	13 mois

(Suite Observation 6)

Obs. Sexe Age	Ancienneté de la maladie	Mode Evolutif - Traitements antérieurs	IMMUNO-DEPRESSEURS						Résultats	
			ENDOXAN					Chloramine-phène		
			doses IV	Tolérance hémato-tol.	Incidents digest.	Accidents autres	Action		Effets	Recul
		Réhospitalisation. L'examen retrouve: un déficit moteur gauche, une hyperpathie C_4 à S_3, une hypoesthésie tactile gauche, des réflexes faibles (stylo radiaux même abolis), un léger syndrome cérébelleux gauche. 1ère cure d'Endoxan : effet immédiat favorable, puis rechute → 2e cure.								

Obs. Sexe Age	Ancienneté de la maladie	Mode Evolutif - Traitements antérieurs	IMMUNO-DEPRESSEURS						Résultats	
			ENDOXAN					Chloraminophène	Effets	Recul
			doses IV	Tolérance hématol.	Incidents digest.	Accidents autres	Action			
F 7 23 ans	2 ans	Malade ayant posé un problème de diagnostic différentiel entre une compression médullaire par angiome et une sclérose en plaques. Mars 1969: douleurs radiculaires D7 bilatérales apparues brutalement et suivies d'une paraplégie spasmodique prédominant à gauche et de troubles sensitifs: anesthésie thermoalgique complète de D8 à S5, incomplète D7 D8 à droite; complète de D9 à L4, incomplète de L4 à S5 et de D7 à D9 à gauche. La malade est hospitalisée, les examens complémentaires sont normaux. Dans l'hypothèse d'une sclérose en plaques (bien que le LCR soit normal) on entreprend une cure de Cortancyl (30mg) qui en 3 semaines entraîne une régression complète du syndrome pyramidal et une régression partielle des troubles sensitifs. Il persiste une hypoesthésie aux 3 modes de D9 à D10 à droite; de D7 à S5 à gauche (arrêt brutal du Cortancyl par la malade). En juin 1969 une artériographie sélective est pratiquée et ne montre pas de malformation.	3g	Leucopénie transitoire 3300	-	-	en 1 semaine très nette amélioration quasi guérison clinique en 1 mois (quelques troubles très minimes de la sensibilité thermique)	3 c bien toléré	++	14 mois

(Suite Observation 7)

Obs. Sexe Age	Ancienneté de la maladie	Mode Evolutif - Traitements antérieurs	IMMUNO-DEPRESSEURS						Résultats	
			ENDOXAN					Chloraminophène		
			doses IV	Tolérance hémato-tol.	Incidents digest.	Accidents autres	Action		Effets	Recul
7		L'état de la malade reste à peu près identique jusqu'en octobre 1969 où se produit une légère aggravation : petit déficit du membre inférieur gauche, réflexes nfs., Babinski, hypoesthésie aux 3 modes de D7 à S5 à gauche, de D7 à D10 à droite. Réhospitalisation pour un traitement immuno-dépresseur.								

Obs. Sexe Age	Ancienneté de la maladie	Mode Evolutif - Traitements antérieurs	IMMUNO-DEPRESSEURS						Résultats	
			ENDOXAN					Chloraminophène	Effets	Recul
			doses IV	Tolérance hémato-tol.	Incidents digest.	Accidents autres	Action			
F 8 33 ans	2 ans	Evolution par poussées rapprochées - 1ère poussée 1967 : claudication du membre inférieur gauche et diplopie régressive en 3 semaines - 2e poussée 1968 : claudication du membre inférieur droit, engourdissements du membre supérieur droit diplopie, vertiges. Régression en 1 mois. - 3e poussée 1968 : (2 mois après la précédente) - baisse brutale de l'acuité visuelle régressive en 1 semaine. - 4e poussée fin avril, début mai 1969 apparition progressive d'une dysarthrie d'un déficit de la main droite avec picotements. A l'examen : déficit distal du membre supérieur droit, réflexes vifs (surtout au membre supérieur droit), abolition des cutanés abdominaux, troubles sensitifs profonds de la main gauche, syndrome cérébelleux du membre inférieur droit (+ dysarthrie). Hospitalisation pour un traitement immuno-dépresseur. Contrôle LCR - Proteinorachie 0,35g Lymphocytes 1 Benjoin colloïdal normal.	3,2g	-	-	-	quasi guérison clinique en 1 mois	non pris	++	?

Obs. Sexe Age	Ancienneté de la maladie	Mode Evolutif - Traitements antérieurs	IMMUNO-DEPRESSEURS						Résultats	
			ENDOXAN					Chloramino-phène	Effets	Recul
			doses IV	Tolérance hémato-tol.	Incidents digest.	Accidents autres	Action			
F [9] 33 ans	3 ans	Evolution vers la chronicité Poussées de moins en moins régressives - août 1967: diplopie régressive en 15 jours. - février 1968: déficit du membre inférieur gauche, paresthésies : Cure d'ACTH + oxyferiscorbine + ADN - régression en 2 mois - février 1969 : déficit du membre inférieur gauche, paresthésies, troubles sphinctériens - nouvelle cure d'ACTH : paresthésies et troubles sphinctériens disparaissent mais la poussée n'est pas totalement régressive. - mai 1969: syndrome vestibulaire, syndrome pyramidal des membres inférieurs prédominant à gauche, sensation de striction de la cheville gauche, erreurs au pique touche au niveau des segments jambiers plus importantes à gauche, troubles de la sensibilité profonde aux membres inférieurs. Hospitalisation pour un traitement immuno-dépresseur (2 cures d'Endoxan) Contrôle LCR -Proteinorachie 0,38g γ globulines 10% Lymphocytes 5 Benjoin colloïdal normal	2,9g	-	-	-	Amélioration subjective en 4jours	3 c	-	4 mois
			2,6g	-	-	-	pas d'effet net amélioration surtout subjective (1 mois)	3c 4c puis arrêt transitoire de 1m. (Asthénie) -repris 3 c		14 mois

Obs. Sexe Age	Ancienneté de la maladie	Mode Evolutif - Traitements antérieurs	IMMUNO-DEPRESSEURS						Résultats	
			ENDOXAN					Chloraminophène	Effets	Recul
			doses IV	Tolérance hémato-tol.	Incidents digest.	Accidents autres	Action			
F 10 \ 23 ans	5 ans environ	Antécédents de Rhumatisme articulaire aigu traité par Extencilline et Alcacyl - lères poussées 1965-6 : épisodes de diplopie régressifs - mai 1969 : syndrome vestibulaire -(vertiges giratoires, marche en étoile, déviation des index vers la droite, nystagmus); atteinte du IIIe gauche. —> hospitalisation . Contrôle LCR Proteinorachie 0,52g γ globulines 3 % Lymphocytes 3 Benjoin colloïdal normal . Cure d'Endoxan	3,1g	Leucopénie transitoire 3400	anorexie	céphalées début alopécie	quasi guérison clinique en 3 à 4 semaines	3 c bien toléré	++	19 mois

Obs. Sexe Âge	Ancienneté de la maladie	Mode Evolutif - Traitements antérieurs	IMMUNO-DEPRESSEURS						Résultats	
			ENDOXAN					Chloraminophène	Effets	Recul
			doses IV	Tolérance hémato-tol.	Incidents digest.	Accidents autres	Action			
F / 11 \ 52 ans	3 ans	Evolution progressive chronique - septembre 1968 : paresthésies des membres inférieurs avec dérobement - octobre-novembre 1968 : Hémispasme facral gauche (radios, EEG et examen ORL sont normaux) - juin 1969 : paresthésies des membres inférieurs, claudication médullaire. A l'examen: syndrome pyramidal bilatéral des membres inférieurs avec déficit proximal droit ; troubles sensitifs: hyposthésie au tact et à la piqûre de L5 à S1S2 à droite ; troubles de la sensibilité profonde au membre inférieur gauche ; quelques troubles sphinctériens ; petit syndrome cérébelleux gauche. —> hospitalisation : cervicathrose, syndrome neuro anémique sont éliminés. Le diagnostic de sclérose en plaques est le plus probable; bien que le LCR soit normal. Cure d'Endoxan.	3 g	-	-	-	en 1 semaine disparition des paresthésies et des troubles sensitifs profonds - puis stabilisation avec cependant progrès sur le plan moteur et de la coordination	3 c bien toléré	+	16 mois

Obs. Sexe Age	Ancienneté de la maladie	Mode Evolutif - Traitements antérieurs	IMMUNO-DEPRESSEURS						Résultats	
			ENDOXAN					Chloramino-phène	Effets	Recul
			doses IV	Tolérance hémato-tol.	Incidents digest.	Accidents autres	Action			
12 39 ans	4 ans	Evolution chronique - mai-juin 1967: troubles sphinctériens, gêne au niveau de l'hémicorps droit, troubles oculaires. Consulte en septembre 1967: signe de Lhermitte, syndrome pyramidal bilatéral des membres inférieurs plus net à droite, troubles sensitifs profonds plus importants au membre inférieur gauche que droit, petite dysmétrie du membre inférieur droit. On surseoit à la PL et à la corticothérapie. Traitement par Benerva 1 g IM - Amélioration subjective et objective en 2 mois. Persistance de troubles sphinctériens et du syndrome pyramidal atténués. Traitement : Vitanevril 6 c. - février 1968: paresthésies troubles sphinctériens. Contrôle LCR : . Proteinorachie 0,73 g . Lymphocytes 3 Cure de Celestene 8c: régression incomplète en 1 mois. On laisse le malade à 4 c. - mai 1969: rechute sous Celestene : syndromes cérébello-vestibulaire, pyramidal des membres inférieurs (prédominant à droite), troubles sensitifs subjectifs et objectifs, tr. génito sphinctériens. Hospitalisation pour essai d'Endoxan mais celui-ci réveille des antécédents migraineux et on laisse le malade au Celestene-Régr. incomp. 2m. -sept. 1969: rechute sous Celestene nouvel essai d'Endoxan.	400 mg 3,1g	Leucopénie trans. 4000		migraines migraines Desernyl	Amélioration des troubles sphinct. dès la 1ère perfusion en 1 sem. amélioration de la marche-disparition des troubles sensitifs	3 c bien toléré (+3 Cortancyl 5 mg)	+	16 mois

Obs. Sexe Age	Ancienneté de la maladie	Mode Evolutif - Traitements antérieurs	IMMUNO-DEPRESSEURS						Résultats	
			ENDOXAN					Chloramino-phène		
			doses IV	Tolérance hémato-tol.	Incidents digest.	Accidents autres	Action		Effets	Recul
F / 13 \ 3½ ans	2 ans	- 1ère poussée août 1968: atteinte du membre supérieur droit sensitive et motrice, suivie d'une atteinte du membre inférieur droit ; departhrie, syncinésies homolatérales d'irritation droite. Symptômes ayant fait alors évoquer une tumeur cérébrale d'autant que l'on retrouvait un foyer pariéto rolandique gauche à l'EEG et au gamma-encéphalogramme. Traitée alors par Cortancyl 40 mg + ACTH 25 qui en 2 mois entraînent une nette régression des troubles (traitement progressivement arrêté). - 2e poussée fin juin début juillet 1969 : petit déficit du membre inférieur gauche, troubles sensitifs subjectifs et objectifs de l'hémicorps gauche, petit syndrome cérébelleux droit; atteinte du VI gauche, légère hypoacousie gauche. Le diagnostic de sclérose en plaques est alors sûr et la malade est hospitalisée pour un traitement immunodépresseur.	3g	-	-	-	en 15 jours disparition de tous les troubles sauf la diplopie en un mois guérison clinique	3 c bien toléré	++	16 m.

Obs. Sexe Age	Ancienneté de la maladie	Mode Evolutif - Traitements antérieurs	IMMUNO-DEPRESSEURS						Résultats	
			ENDOXAN					Chloraminophène	Effets	Recul
			doses IV	Tolérance hémato.	Incidents digest.	Accidents autres	Action			
F 14 54 ans	20ans? ou plus	- troubles de l'équilibre, diplopie transitoires vers l'âge de 30 ans. - depuis décembre 1967 : évolution vers la chronicité. Installation d'une hémiplégie gauche (membre inférieur puis supérieur) et état d'excitation maniaque. Une compression médullaire, une tumeur cérébrale sont éliminées, le diagnostic de sclérose en plaques est le plus probable Contrôle LCR - Proteinorachie 0,53g Lymphocytes 3 Benjoin colloïdal normal La ponction lombaire avait d'ailleurs entraîné une aggravation clinique avec somnolence, incontinence, aggravation de la parésie gauche, ébauche d'inversion du tricipital gauche - L'état de subexcitation avait gêné la thérapeutique car on n'avait pas osé mettre la malade aux corticoïdes et elle a eu une cure d'Endoxan en mai-juin 1969. - Après une amélioration, rechute en décembre 1969 et nouvelle cure d'Endoxan en février 1970. (à l'examen : Hémiparésie gauche, syndrome cérébelleux, troubles sphinctériens, syncinésies d'irritation.	3g				Amélioration sur le plan moteur (1 mois)	3 c bien toléré	±	11 mois
			3g				Amélioration sur le plan moteurs et cérébelleux (1 mois)	3 c bien toléré		

Obs. Sexe Age	Ancienneté de la maladie	Mode Evolutif - Traitements antérieurs	IMMUNO-DEPRESSEURS						Résultats	
			ENDOXAN					Chloramino-phène	Effets	Recul
			doses IV	Tolérance hémato-tol.	Incidents digest.	Accidents autres	Action			
M / 15 \ 23 ans	?	lère poussée en ? III gauche régressif en 20 jours. - 2e poussée août 1969 - paresthésies, syndrome cérébello vestibulaire, déficit proximal des membres inférieurs, hypoesthésie superficielle aux 3 modes des 2 côtés de L2-3 à S2, troubles sensitifs profonds aux membres inférieurs - hospitalisation - le diagnostic de compression médullaire étant éliminé, celui de sclérose en plaques est le plus probable bien que le LCR soit normal - Proteinorachie 0,34 g Lymphocytes 4 Benjoin colloïdal normal Le malade est mis aux immunodépresseurs.	3g	-	-	-	en 4 jours amélioration des troubles sensitifs & de la marche en un mois quasi guérison clinique	3 c bien toléré	++	lm. et ?

Obs. Sexe Age	Ancienneté de la maladie	Mode Evolutif - Traitements antérieurs	IMMUNO-DEPRESSEURS						Résultats	
			ENDOXAN					Chloraminophène	Effets	Recul
			doses IV	Tolérance hémato-l.	Incidents digest.	Accidents autres	Action			
F / 16 \ 41 ans	?	- Episodes de vertiges et de troubles de la vue transitoires dont l'époque n'est pas précisée. - juillet 1969 . syndrome pyramidal des 4 membres prédominant à droite, paresthésies, syndrome vestibulaire, quelques troubles sphinctériens. . hospitalisation et contrôle LCR : Proteinorachie 0,52 g γ globulines 8 % Lymphocytes 0,1 Benjoin colloïdal normal Essai d'un traitement immunodépresseur mais Intolérance ⟶ Corticoïdes (Celestene)	800 mg	Leucopénie 3500 plaquettes 185000 hématomes spontanés	nausées	asthénie céphalées	Intolérance			

Obs. Sexe Age	Ancienneté de la maladie	Mode Evolutif - Traitements antérieurs	IMMUNO-DEPRESSEURS						Résultats	
			ENDOXAN					Chloramino-phène	Effets	Recul
			doses IM	Tolérance hémato-tol.	Incidents digest.	Accidents autres	Action			
F / 17 \ 43 ans	3 ans	Evolution vers la chronocité - lère poussée 1967 : Hémiplégie gauche installée progressivement et troubles de la sensibilité de la main gauche. S'y associe un syndrome dégressif Hospitalisation à la Salpêtrière (août 1967). Bilan paraclinique négatif. Pas de traitement. Régression lente et incomplète. - août 1969 : recrudescence des troubles - Réhospitalisation à la Salpêtrière : "anomalies à la PL" ? Traitement par ACTH qui reste sans effet. - Consulte dans le service en novembre 1969 : . syndrome pyramidal gauche avec déficit moteur prédominant au membre inférieur où il est global, distal au membre supérieur; réflexes ngs.à g. Babinski gauche, abolition des cutanés abdominaux; syndrome cérébelleux droit et peut être gauche. . syndrome dégressif Hospitalisation Cure d'Anafranil IV puis de Tofranil p.o. Cure d'Endoxan - mars 1970 : Réhospitalisation pour tentative d'autolyse. On peut noter une récupération sur le plan neurologique.	3g IM	Leucopénie trans. 3500			Amélioration de la force musculaire en 1 mois Amélioration nette du syndrome pyramidal disparition du syndrome cérébelleux (3 mois)		±	5 mois

Obs. Sexe Age	Ancienneté de la maladie	Mode Evolutif - Traitements antérieurs	IMMUNO-DEPRESSEURS						Résultats	
			ENDOXAN					Chloramino-phène	Effets	Recul
			doses IV	Tolérance hémato-tol.	Incidents dig.	Accidents autres	Action			
F / 18 \ 44 ans	10 à 15ans	- 1954 : Episode méningé de nature "x" Depuis se plaint de céphalées, d'une tendance à la chute, d'une impression de brouillard oculaire transitoires. - 1968 : troubles oculaires au décours d'un traumatisme de l'orbite droite ayant justifié une hospitalisation. En fait il s'agissait d'une diminution de la vue à type de scotome central (ou paracentral) bilatéral. - février 1970 : diminution de l'acuité visuelle (œil gauche puis droit). L'examen campométrique met en évidence une atteinte du champ visuel supérieur droit et du champ visuel temporal et supérieur gauche. Le F.O. montre une pâleur temporale droite AV / OD = / OG = 1/10 - Outre l'atteinte oculaire il existe une légère déviation des index vers la gauche, un petit syndrome cérébelleux cinétique du membre supérieur gauche et des réflexes un peu plus vifs au membre inférieur gauche. - Hospitalisation en avril 1970 pour un traitement immuno-dépresseur LCR | - Proteinorachie 0,44 g ; γ globulines 37 %	2,2g	Leucopénie trans. 3200		Céphalées	pas de modification notable dans l'immédiat 3 à 4 mois après récupération partielle AV / OD=1/10 / OG=5/10	3 c bien toléré	±	9m.

Obs. Sexe Age	Ancienneté de la maladie	Mode Evolutif - Traitements antérieurs	IMMUNO-DEPRESSEURS						Résultats	
			ENDOXAN					Chloramino-phène		
			doses IV	Tolérance hémato-tol.	Incidents digest.	Accidents autres	Action		Effets	Recul
F / 19 \ 42 ans	5 ans	- lère poussée 1965 : amaurose unilatérale régressive en 8 jours - 2e poussée 1967 : diplopie verticale pendant 6 mois. - 3e poussée début 1969 et s'aggravant progressivement : douleurs, paresthésies des membres inférieurs, voix un peu scandée. La malade consulte en janvier 1970. A l'examen : syndrome vestibulaire avec troubles de la marche, déviation des index vers la droite ; syndrome pyramidal des 4 membres avec déficit moteur prédominant à gauche aux membres inférieurs, bilatéral et symétrique aux membres supérieurs (extenseurs des doigts), réflexes vifs sauf les 2 tricipitaux. (gauche faible, droit aboli), Babinski bilatéral, abolition des cutanés abdominaux ; quelques troubles sphinctériens. ⟶ - Hospitalisation pour un traitement immuno-dépresseur Contrôle LCR : Proteinorachie 0,38 g ; γ globulines 14 % ; Lymphocytes 0,4	2,3g	Leucopénie 3600 arrêt transitoire	-	-	amélioration de la marche en 15 j. puis stabilisation		±	?

Obs. Sexe Age	Ancienneté de la maladie	Mode Evolutif - Traitements antérieurs	IMMUNO-DEPRESSEURS						Résultats	
			ENDOXAN					Chloramino-phène	Effets	Recul
			doses IV	Tolérance hémato-tol.	Incidents digest.	Accidents autres	Action			
M / 20 \ 38 ans	11ans	- Antécédents de paralysie faciale droite en 1958 traitée par corticothérapie, régression en 3 semaines - Evolution progressive . 1960 : troubles visuels (scotome périphérique droit) . 1962 : paresthésies des mains . 1965 : difficultés pour écrire, troubles de la marche (déviation de la trajectoire), gêne pour descendre les escaliers, tremblement d'attitude plus important à droite, tremblement de la tête ⟶ Hospitalisation à la Salpêtrière pour une Cure d'ACTH qui reste sans effet. Le malade demeure stationnaire sous vitamines B1, B6, B12. - Avril 1970 : Consulte dans le service. A l'examen : syndrome cérébelleux avec élargissement du polygone, hypotonie des membres supérieurs, hypermétrie; syndrome pyramidal des 4 membres plus important aux membres inférieurs et à gauche troubles de la sensibilité profonde, nystagmus, abolition du velo palatin ⟶ Hospitalisation pour un traitement immuno-dépresseur. Hyperleucocytose ayant justifié un GEG ⟶ négatif.	2,9g	hyperleucocytose 11000 12600	-	-	en 1 semaine amélioration des troubles cérébelleux puis stabilisation pas d'amélioration notable au total	3 c arrêt de 15j du fait de tr. dig. (repris avec Sulfarlem)	-	8m.

Obs. Sexe Age	Ancienneté de la maladie	Mode Evolutif - Traitements antérieurs	IMMUNO-DEPRESSEURS						Résultats	
			ENDOXAN					Chloramine-phène	Effets	Recul
			doses IV	Tolérance hémato-tol.	Incidents digest.	Accidents autres	Action			
M / 21 \ 31 ans	8 ans	- 1963: gêne de la main droite régressive. - 1963 (3 à 4 mois plus tard) claudication du membre inférieur droit régressive. - juin 1967 : paralysie brutale de la corde vocale gauche - avril 1968 : méningite lymphocytaire ? hospitalisé 17 jours. - juin 1969 : hospitalisation à Foch pour syndrome pyramidal bilatéral prédominant à droite, syndrome cérébelleux droit fait surtout d'hypermétrie, troubles sphinctériens L'artériographie vertébrale et l'encéphalographie gazeuse sont normales le diagnostic de sclérose en plaques est le plus vraisemblable ⟶ traitement par la vitamine B1, 500 mg: amélioration de la marche. - Fin avril 1970 : diplopie brutale régressive en 15 jours. - mi-mai 1970 : engourdissement brutal des membres inférieurs remontant jusqu'à l'embolie ⟶ Hospitalisation. A l'examen : syndrome pyramidal plus net à droite, syndrome cérébelleux droit prédominant au membre inférieur et gêne à la parole, nystagmus - Cure d'Endoxan.	3,1g	Leucopénie trans. 3800	-	-	en 15 jours amélioration subjective & objective (régression partielle du syndrome pyramidal) En 1 mois disparition des phénomènes sensitifs, nette régression du syndrome pyramidal atténuation du syndrome cérébelleux	3 c bien toléré	+	6m

Obs. Sexe Age	Ancienneté de la maladie	Mode Evolutif - Traitements antérieurs	IMMUNO-DEPRESSEURS						Résultats	
			ENDOXAN					Chloramino-phène	Effets	Recul
			doses IV	Tolérance hémato-tol.	Incidents digest.	Accidents autres	Action			
F / 22 \ 46 ans	2 ans	Antécédents d'HTA modérée; d'hyperthyroïdie traitée et guérie (1950) - lère poussée février 1969 : cécité gauche, régressive en un mois - 2e poussée septembre-octobre 1970 paresthésies de la main droite, troubles de la marche (attraction vers la droite), quelques troubles sphinctériens depuis plusieurs mois et cécité droite pour laquelle la malade consulte. A l'examen : réflexes vifs sauf le tricipital droit qui est faible. au F.O. : NORB guérie à gauche, en cours d'évolution à droite. ⟶ Hospitalisation pour un traitement immuno-dépresseur. Contrôle LCR : Proteinorachie 0,39 g; γ globulines 25 %; Lymphocytes 6	3,1g	Leucopénie trans. 4300	quelques nausées	-	en 1 semaine amélioration qui se poursuit progressivement	3 c arrêt d'1 m. (Leucopénie 2970)	+	2m.

III - ANALYSE DES RESULTATS

A) Résultats de cet essai thérapeutique

1) Résultats globaux

- dans 1 cas : intolérance
- chez 4 malades le traitement n'a pas entraîné de modification notable. Leur état est plus ou moins stationnaire.
- chez 4 malades le traitement a entraîné une légère amélioration, mais celle-ci est soit subjective, soit seulement partielle. Leur état est stationnaire depuis 9 à 14 mois.
- chez 7 malades l'amélioration apportée par le traitement a été nette, mais la régression n'est pas totale ; il persiste encore quelques troubles, ceux-ci cependant sont atténués. Ces malades sont stabilisés depuis 2 à 18 mois.
- enfin chez 6 malades l'amélioration a été indiscutable et leur état est stationnaire depuis plusieurs mois (jusqu'à 19).

Exprimés en pourcentage ces résultats sont les suivants :

- 27,3 % d'améliorations indiscutables (6 cas)
- 31,8 % d'améliorations notables (7 cas)
- 18,2 % d'améliorations subjectives ou partielles (4 cas)
- 22,7 % d'échecs (5 cas dont 1 par intolérance soit 4,5 %)

Donc chez 13 de ces 22 malades, soit dans 59,1 % des cas on peut dire que le traitement immuno-dépresseur a eu une action nettement favorable, et que pour 17 d'entre eux soit dans 77,3 % des cas, il a entraîné une stabilisation qui dure depuis plusieurs mois.

2) Comparaison avec les résultats obtenus après corticoïdes ou ACTH chez les mêmes malades

Certains de ces malades, nous l'avons dit, avaient

déjà bénéficié d'un ou plusieurs types de traitement ; corticoïdes ou ACTH notamment. Ainsi 9 malades avaient eu des corticoïdes avant les immuno-dépresseurs, et 4 de l'ACTH. Nous pouvons dans deux tableaux comparer les effets de ces deux thérapeutiques avec ceux de l'ENDOXAN, CHLORAMINOPHENE.

MALADES AYANT EU CORTICOIDES PUIS IMMUNO-DEPRESSEURS		
Nombre de malades	CORTICOIDES	IMMUNO-DEPRESSEURS
2	sans effet notable	sans effet notable
3	CORTICO-RESISTANCE - poussée sous Cortancyl <—>	rémission durant depuis 18 mois
	- poussée sous Dectancyl <—>	rémission durant depuis 7 mois
	- poussée sous Celestène <—>	rémission durant depuis 16 mois
4	(rechutes, traitement, corticoïde arrêté) - rémission ayant durée de 4 à 7 mois <—>	rémission durant depuis 18 mois
	- rémission ayant duré 6 mois <—>	rémission durant depuis 14 mois
	- rémission ayant duré 11 mois <—>	rémission durant depuis 16 mois
	- rémission ayant duré 1 mois <—>	rémission durant depuis 13 mois

Parmi ces 9 malades, 3 devenus cortico-résistants ont vu leur poussée régresser sous immuno-dépresseurs et leur état se stabiliser depuis 7 à 18 mois ; pour 4 autres qui avaient rechuté alors qu'ils n'avaient plus de traitement (mais ces malades n'étaient cependant pas devenus cortico-dépendants), la

poussée a également régressé avec les immuno-dépresseurs et la rémission obtenue se prolonge depuis plus longtemps que celle obtenue avec les corticoïdes. Chez 2 malades enfin les deux types de traitement n'ont pu entraîner de régression franche des troubles ; on peut cependant signaler que depuis le traitement immuno-dépresseur, ils ne se sont plus aggravés et ce, depuis 5 à 19 mois.

MALADES AYANT EU ACTH PUIS IMMUNO-DEPRESSEURS		
Nombre de malades	ACTH	IMMUNO-DEPRESSEURS
2	sans effet notable	sans effet notable
1	lère cure : rémission de 2 mois 2ème cure : sans effet	sans effet notable
1	sans effet	régression partielle rémission durant depuis 5 mois

Parmi ces 4 malades, un seul a pu être amélioré de façon incomplète d'ailleurs, par les immuno-dépresseurs. Pour les autres, 2 du moins, il s'agissait de sclérose en plaques à potentiel évolutif sévère, qu'aucun traitement n'est réellement parvenu à freiner.

3) Résultats en fonction du taux de gammaglobulines du liquide céphalorachidien et de l'évolutivité de la maladie

Après avoir donné ces résultats généraux, nous allons essayer de voir les aspects qualitatifs.

- Tout d'abord, il ne semble pas exister de corrélations entre l'action des immuno-dépresseurs et les modifications du liquide céphalorachidien. En effet il ne semble pas que cette thérapeutique agisse plus particulièrement sur les formes de sclérose en plaques où le taux des gammaglobulines du liquide céphalorachidien est augmenté. Mais il faut dire qu'il n'est pas possible ici de donner des résultats très précis puisque pour tous les malades traités par les immuno-dépresseurs il n'a pas, à cette occasion, été effectué de nouveau contrôle du liquide céphalorachidien, le diagnostic de la maladie étant sûr pour un bon nombre d'entre eux depuis plusieurs années.

- Par contre nous pouvons essayer de voir sur quelles formes évolutives de sclérose en plaques les immuno-dépresseurs sont susceptibles d'agir le plus efficacement.

Les 21 malades (puisqu'il y eut un cas d'intolérance) qui ont bénéficié de ce traitement peuvent être divisés en deux groupes : ceux dont la maladie évoluait de façon chronique c'est-à-dire chez lesquels on retrouvait constamment des signes neurologiques ; et ceux dont la maladie évoluait par poussées. Ainsi parmi ces malades 2 avaient une sclérose en plaques chronique ou à tendance chronique et 9 une sclérose en plaques évoluant par poussées (poussées, le plus souvent de plus en plus rapprochées et de moins en moins régressives spontanément ou sous l'effet d'un traitement).

Si l'on reprend la cotation utilisée précédemment, et si l'on compare l'action des immuno-dépresseurs sur ces deux types évolutifs, on obtient les résultats suivants :

Effets des immuno-dépresseurs	Evolution chronique	Poussées
++		6
+	5	2
±	3	1
-	4	

Si des résultats favorables sont obtenus dans les deux groupes, il paraît d'après ce tableau que l'action de la thérapeutique immuno-dépressive soit plus bénéfique pour le deuxième que pour le premier (chroniques). Elle stoppe en effet la poussée en cours et semble pouvoir freiner l'évolution en évitant les rechutes ultérieures.

Pour les formes évoluant sur le mode chronique, si les résultats semblent moins évidents, il faut cependant noter qu'elle améliore l'état des malades en entraînant la régression d'un certain nombre de troubles qui jusqu'alors n'avaient pas été influencés par les autres thérapeutiques. Il semble qu'elle puisse stabiliser ces malades en évitant que le processus ne continue de progresser. Le cas le plus ancien était une sclérose en plaques évoluant depuis 20 ans, devenue chronique. Le traitement n'a permis qu'une amélioration partielle (après deux cures d'ENDOXAN) qui dure depuis 11 mois. Pour les cas les plus récents : 4 scléroses en plaques évoluant depuis 2 ans environ sous forme de poussées rapprochées ou cédant mal aux corticoïdes, le traitement a fait régresser la poussée totalement ou de façon très importante. Dans un cas le recul est insuffisant pour juger de l'évolution ultérieure ; pour les trois autres malades la rémission dure depuis 2 à 6 mois.

B) Comparaison avec les données de la littérature

1) sclérose en plaques traitée

a) Des résultats voisins ont été obtenus avec les mêmes immuno-dépresseurs. D'une part par C. LEJARD (Lyon) qui étudiant l'effet de l'ENDOXAN chez 30 malades sclérosés en plaques, obtint 13,3 % d'améliorations indiscutables, 43,3 % d'améliorations importantes mais non totales, 20 % d'améliorations subjectives et 23,4 % d'échecs. Au total 56,6 % de bons résultats ; par Mme LANDRIEU-DEGAND (Nancy) d'autre part, qui obtint pour 19 malades traités par l'ENDOXAN CHLORAMINOPHENE : 36,8 % d'améliorations, 47,3 % d'états stationnaires et 15,7 % d'échecs. Pour ces deux études le recul est d'environ deux ans.

b) En ce qui concerne l'action des corticoïdes, elle semble moins favorable :

- D'après ALAJOUANINE, CASTAIGNE, LHERMITTE, sur un groupe de 31 malades, il y eut 11 améliorations soit 35,5 %.

- Sur 56 cas traités CLAISSE, SUQUET et ANDREOLI ont obtenu : 23 améliorations (41 %), 26 échecs, (46,5 %) ; et le traitement a dû être interrompu dans 7 cas du fait d'accidents (12,5 %).

c) Les effets de l'ACTH paraissent médiocres (d'après MILLAR, VASC, NORONHA, LIVERSEDGE et ROWSON).

	malades traités : 181	malades non traités: 169
aggravation	60 (33 %)	56 (33 %)
amélioration	45 (25 %)	37 (22 %)

2) Sclérose en plaques non traitée : évolution spontanée

En ce qui concerne l'évolution spontanée de la sclérose en plaques des statistiques ont été effectuées.

- Nous ne pouvons pas comparer nos résultats à ceux de P. ROGER (étude de l'évolution spontanée de la sclérose en plaques dans 171 cas), estimant qu'il y a 94,2 % d'aggravations spontanées et 5,8 % de stabilité. Cette étude est trop importante, globale par rapport à la nôtre.

- Une autre effectuée par BRICKNER en 1956 nous serait peu favorable puisque cet auteur estime à 47,5 % la possibilité d'amélioration spontanée. Mais là encore, nous n'avons pas de renseignements sur le groupe de malades (mode évolutif de l'affection, recul ...).

-:-

CONCLUSIONS

-:-

A la suite de l'essai thérapeutique d'immuno-dépresseurs (Endoxan Chloraminophène) chez 22 malades atteints de sclérose en plaques nous pouvons conclure que, dans plus de la moitié des cas (59,1 %) ce traitement a eu un effet nettement favorable et que, dans les 3/4 des cas (77,3 %), il semble pouvoir entraîner une certaine stabilisation de l'évolution.

L'Endoxan utilisé dans le but de stopper des manifestations évolutives en cours agit efficacement et aussi rapidement : il est des cas où l'on a vu des troubles régresser après la première ou la deuxième perfusion. L'association de l'Endoxan et du Chloraminophène (en post-cure) semble pouvoir maintenir un état de diminution des réactions immuntaires satisfaisant et éviter les poussées ultérieures ou la poursuite de l'évolution. Des malades dont l'état s'aggravait progressivement ont pu être améliorés et semblent stabilisés ; d'autres qui présentaient des poussées successives ont obtenu grâce aux immuno-dépresseurs la rémission de la poussée en cours. Cette rémission se prolonge, puisqu'ils n'ont pas rechuté depuis une période allant jusqu'à près de deux ans. (Deux malades ont cependant présenté une rechute ayant nécessité une nouvelle cure d'Endoxan qui ne fut efficace que pour l'un d'entre eux). Chez ces malades, (un cas excepté), rappelons-le, il n'a pas été rencontré de problème majeur. Les accidents hématologiques observés, ne furent que transitoires, facilement réversibles ;

il n'y eut que très peu de troubles digestifs ; les autres incidents (aménorrhée, chute des cheveux) furent relativement rares ; et dans l'ensemble le traitement a été bien toléré.

Des questions se posent cependant.

Chez la jeune femme d'une part, car si l'on peut prévenir le risque tératogène de ces médicaments par l'emploi systématique d'anticonceptionnels, il n'est pas impossible que ces produits puissent altérer de façon importante, voire définitive, la fonction gonadique. Faut-il alors appliquer dette thérapeutique à de très jeunes femmes, même si elle peut empêcher la poursuite de l'évolutivité ?

D'autre part quelle doit être la durée du traitement. Faut-il le poursuivre indéfiniment ou appliquer le principe des réinductions thérapeutiques telles qu'elles sont utilisées au cours de certaines affections, hématologiques notamment ?

Il est bien sûr difficile et délicat d'affirmer l'efficacité d'un traitement en matière de sclérose en plaques car on sait que l'évolution en est capricieuse, qu'un certain nombre de poussées sont spontanément résolutives.

Cependant les pourcentages d'améliorations obtenues, ne sont pas négligeables et font espérer, sinon la guérison de la maladie, du moins la possibilité d'enrayer le processus évolutif de cette affection déroutante. Mais il nous faudrait un recul plus important pour pouvoir être affirmatif.

Vu :
Le Président :
Signé : M. GOULON

Vu :
Le Doyen :
Signé : A. GROSSIORD

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
Signé : R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

-:-

- La sclérose en plaques : BERGOUIGNAN M., LOISEAU P.
Encyclopédie Médico-chirurgicale.

- La sclérose en plaques : Revue du praticien n°5, tome XII, 1962.

- La sclérose en plaques : F. LHERMITTE (Pathologie médicale Pasteur Vallery Radot 1963).

- Les Leucoencéphalites : F. LHERMITTE (Flammarion).

- Nosologie des encéphalites : J.C. GAUTHIER
Revue du Praticien n°4, tome XVI, 1966.

- Diagnostic biologique de la sclérose en plaques
Ed. Schuller, Presse Médicale 74, n°53, déc.1966.

- Gammaglobulines dans le liquide céphalorachidien
LATERRE E.C. (Acta neurologica et psychiatrica, Belgica, volume 66, fascicule 4).

- Electrophorèse en agar des protéines du liquide céphalorachidien. Sémiologie de la zone gamma : LATERRE E.C. (Acta neurologica et psychiatrica belgica, volume 66, fascicule 4).

- Lipoprotéines du plasma dans la sclérose en plaques :
Ch. J. KETELAER et P. DELMOTTE (Acta neurologica et psychiatrica belgica, volume 66, fascicule 4).

- Nouvelles recherches sur les protéines du liquide céphalo-rachidien : J.L. SIGNORET . Encyclopédie médico-chirurgicale.

- Epidémiologie et biologie de la sclérose en plaques. Ed. Schuller, Vie médicale 9 mars 1971.

- Considérations neuropathologiques, cliniques, étiopathogéniques et thérapeutiques dans la sclérose en plaques. A. FERRARO (The journal of nervous and mental disease volume 128, n°4, april 1959).

- Perméabilité des vaisseaux cérébraux. Démyélinisation expérimentale par des substances agissant sur la barrière hémato-encéphalique. GONSETTE R., BALISAUX A. et DELMOTTE P. (Acta neurologica et psychiatrica belgica, volume 66, fascicule 4).

- Croissance in vitro des leucocytes des malades atteints de sclérose en plaques : KOULISCHER, STEINERT et KETELAER (Acta neurologica et psychiatrica belgica, volume 66, fascicule 4).

- Traitement actuel de la sclérose en plaques. Journal de médecine de Bordeaux, décembre 1967, 144, n°12.

- Le traitement de la sclérose en plaques - Journal de médecine de Lyon, novembre 1962, 43, 1020.

- Traitement actuel de la sclérose en plaques : J. SIGWALD. La clinique, mars 1967.

- Quoi de nouveau dans le traitement de la sclérose en plaques? M. PESTEL. Concours médical, 28.9.1968.

- Perspectives nouvelles dans l'étiopathogénie et le traitement de la sclérose en plaques. J. BOUDERESQUES - Revue du praticien, n°31 bis, tome XX, 1970.

- Sclérose en plaques : essai thérapeutique pilote d'immuno-dépresseurs. CENDROWSKI W.S.
(Archives Suisses de Neurologie, Neurochirurgie et Psychiatrie, volume 105, fascicule 2).

- Les immuno-dépresseurs chimiques en expérimentation et en clinique - AMIEL J.L.
Presse médicale, n°75, 1967.

- Notions actuelles sur le rôle du thymus dans l'ummunité, espoirs thérapeutiques. Revue du Praticien, tome XVII, n°33, 1967.

- Immunologie générale et immunologie médicale : E.P. PERKLEN et P. BERTHAUX (Monographies médicales et scientifiques).

- Les immuno-dépresseurs - J.F. BACH
Vie médicale.

- Les thérapeutiques immuno-dépressives en Neurologie.
Cl. MIKOL, M. RENOUX et P. MORNET.
Revue du Praticien, tome XVII, n°33, 1967.

- Thérapeutiques immuno-dépressives en neurologie.
GIRARD P.F., AIMARD G. et PELLET H.
Presse Médicale, 22 avril 1967, 75, n°19.

- Signes, diagnostic et traitement de la sclérose en plaques
P. BAKOUCHE. Revue de médecine n°34, 12 octobre 1970.

- Neurotoxicité des lymphocytes de la sclérose en plaques. Etude en culture de tissu. Thèse P. BAKOUCHE, Paris 1968 dans:
. La revue de médecine, n°34, 12 octobre 1970. Aspects immunologiques de la sclérose en plaques et perspectives thérapeutiques actuelles.
. La Vie Médicale n°1, novembre 1969 : Aspects immunologiques de la sclérose en plaques.

- Destruction des cellules nerveuses cultivées in vitro par des lymphocytes de malades atteints de sclérose en plaques. A propos de la pathogénie auto-immune de la sclérose en plaques: HALPERN B., BAKOUCHE P. et MARTIAL, LASFARGUES Ch. Presse médicale, déc. 1969, 77, n°55.

- Thérapeutique immuno-dépressive et sclérose multiloculaire C. LEJARD - Thèse Lyon 1966 dans Lyon médecine, avril 1967, 99, n°15.

- Les thérapeutiques immuno-dépressives dans la sclérose en plaques : DEREUX J.F., CHOTEAU P. et Mme LANDRIEU DEGAND M.J. Journal des médecins du nord-est, 1969, 6, n°2,3,4,5 & 6.

- Traitements actuels de la sclérose en plaques. E. AUBERTIN Gazette des Hôpitaux, 31 janvier 1965, 137, n°3.

- Le traitement actuel de la sclérose en plaques. J. LEREBOULLET Médecine et Hygiène, 27 mars 1968, 26, 818.

- Traitement des formes chroniques progressives de sclérose en plaques avec l'ACTH - H. RENSCHLER Journal des médecins du nord-est, avril 1969, 6, n°4.

- Long term treatment of multiple sclerosis with corticotrophin. MILLAR J., VASC C.J., NORONHA M.J., LIVERSEDGE L.A. and ROWSON M.O. - Lancet 26 août 1967, 2, n°7513, 429, 443.

- Les traitements de la sclérose en plaques. L. ARNE et J.NOBLE. Bordeaux médical octobre 1970, 3, n°10.

- Essai de corticothérapie de la sclérose en plaques : P. COSSA, J. POSTEL, BROCHOT, CAMUZARD et Mme TARTAR. Presse médicale, 10 mars 1956, 64, n°20.

- La corticothérapie en neurologie. D. LAPLANE, G. DORDAIN Revue du Praticien, déc.1970, tome XX, n°33.

- Contribution à l'étude de la sclérose en plaques - P. ROGER
Thèse Nancy 1967 (extraits).

- Problèmes actuels de la sclérose en plaques -
Encyclopédie médico-chirurgicale.

- Sclérose en plaques : progrès et recherches.
Encyclopédie médico-chirurgicale.

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

-:-